



(19) **RU** <sup>(11)</sup> **2 123 532** <sup>(13)</sup> **C1**

(51) МПК<sup>6</sup> **C 12 Q 1/04, C 12 N 1/20, A 61  
K 39/07//((C 12 Q 1/04, C 12 R 1:07)**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО  
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

(21), (22) Заявка: 95119623/13, 21.11.1995

(46) Дата публикации: 20.12.1998

(56) Ссылки: Основные критерии отбора сибиреязвенных вакцинных штаммов, предназначенных для изготовления живых сибиреязвенных вакцин для иммунизации людей (Методические указания). - М.: 1982, с. 1-21. Еременко Е.И. и др. Оценка иммунологических свойств сибиреязвенных вакцинных штаммов *in vitro*, В: Иммунология и специфическая профилактика особо опасных инфекций, Российская научная конференция (21-23 сентября 1993 г.). - Саратов: 1993, с.196.

(71) Заявитель:

Ставропольский научно-исследовательский противочумный институт

(72) Изобретатель: Фунтикова Т.Н.,

Цыганкова О.И., Еременко Е.И., Буравцева Н.П.

(73) Патентообладатель:

Ставропольский научно-исследовательский противочумный институт

**(54) СПОСОБ ОТБОРА КУЛЬТУР СИБИРЕЯЗВЕННЫХ ВАКЦИННЫХ ШТАММОВ И ИЗГОТОВЛЕННЫХ ИЗ НИХ ВАКЦИН**

(57) Реферат:

Изобретение предназначено для контроля качества живых сибиреязвенных вакцин. Культуры сибиреязвенных штаммов предварительно испытывают *in vitro* на способность к токсинообразованию в среде капсулообразования. Отобранные из них культуры с относительным содержанием Тох+КОЕ 95-98% подвергают селекции на

двухслойном агаре. Выделяют колонии, образующие зоны гемолиза 2-8 мм через 18-24 ч. Отобранные таким образом культуры подвергают испытаниям и оценке культурно-морфологических свойств, безвредности и иммуногенности *in vivo*. Изобретение сокращает время и затраты на испытания вакцинных штаммов, выделенных из них субкультур и готовых вакцин. 6 табл.

RU 2 1 2 3 5 3 2 C 1

RU 2 1 2 3 5 3 2 C 1



(19) **RU** <sup>(11)</sup> **2 123 532** <sup>(13)</sup> **C1**  
(51) Int. Cl. <sup>6</sup> **C 12 Q 1/04, C 12 N 1/20, A**  
**61 K 39/07// (C 12 Q 1/04, C 12 R**  
**1:07)**

RUSSIAN AGENCY  
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 95119623/13, 21.11.1995

(46) Date of publication: 20.12.1998

(71) Applicant:  
Stavropol'skij nauchno-issledovatel'skij  
protivochumnyj institut

(72) Inventor: Funtikova T.N.,  
Tsygankova O.I., Eremenko E.I., Buravtseva N.P.

(73) Proprietor:  
Stavropol'skij nauchno-issledovatel'skij  
protivochumnyj institut

(54) METHOD OF SELECTION OF ANTHRAX VACCINE STRAIN CULTURES AND VACCINES PREPARED OF THEREOF

(57) Abstract:

FIELD: microbiology. SUBSTANCE: anthrax strain cultures are tested preliminary in vitro with respect to their capability to produce toxin in medium of capsule formation. Selected cultures at relative content of Tox<sup>+</sup>KOE 95-98% are subjected for selection on bilayer agar. Hemolysis

zone-forming colonies (size is 2-8 mm) are isolated in 18-24 h. Selected cultures are tested and evaluated with respect to their culture-morphological properties, harmless and immunogenicity in vivo. Invention can be used for quality control of living anthrax vaccines. EFFECT: decreased time and cost for vaccine strains, subcultures and ready vaccines testing. 6 tbl, 6 ex

RU 2 123 532 C1

RU 2 123 532 C1

Изобретение относится к медицинской микробиологии и может быть использовано при разработке, производстве и контроле качества живых сибиреязвенных вакцин.

Основными требованиями для всех живых вакцин, в том числе и сибиреязвенных, являются высокая жизнеспособность микробов в них и иммунологическая эффективность.

Для отбора наиболее иммуногенных и перспективных субкультур для производства сибиреязвенных вакцин, а также для их контроля необходимо выполнение трудоемких и длительных по времени испытаний, связанных с использованием большого числа лабораторных животных [1].

В процессе производства живых вакцин на их качество оказывают влияние такие факторы, как состав среды выращивания и режим культивирования микробов, условия лиофильного высушивания и последующего хранения препарата. Количество живых микробов в вакцине является основным показателем для оценки ее качества на всех этапах приготовления и единственным, на основании которого продляют срок годности длительно хранившегося препарата: согласно требованиям ВОЗ для продления срока годности необходимо содержание в препарате не менее 50% живых спор от исходного их количества.

Между тем, как показывает производственный опыт, серии вакцины, изготовленные из одного и того же штамма по единой технологии и содержащие одинаковое количество живых спор, отличаются друг от друга по иммунологическим свойствам и стабильности в процессе хранения. Причиной этого является неоднородность их клеточного состава по свойствам, которые вносят свой вклад в иммунологическую активность препарата [2, 3].

Известно, что иммуногенность живых вакцин находится в обратной зависимости от их реактогенности. Реактогенность живых сибиреязвенных вакцин определяется мало изученными детерминантами вирулентности хромосомного происхождения, в частности протеазами [4, 5]. В работе [5, 6] было показано, что непротеолитический вариант культуры сибиреязвенного вакцинного штамма Sterne 34 F<sub>2</sub> обладал более высокой иммунологической эффективностью, чем исходный штамм, обладающий протеолитической активностью [6].

Исследованиями [3] было впервые установлено, что лецитиназная и гемолитическая активности сибиреязвенного микроба взаимосвязаны. Известен ряд работ, посвященных обработке методом изучения клонального состава культур сибиреязвенного микроба [7], их способности к токсинообразованию [8], образованию зон гемолиза [9, 10]. Все эти исследования проводили с целью изучения структурной и функциональной организации возбудителя сибирской язвы, для создания новых высокоэффективных методов и средств диагностики, профилактики и лечения инфекции. Но они не решают проблемы надежного отбора вакцинных штаммов и их субкультур для производства сибиреязвенных вакцин с высокими иммуногенностью и стабильностью.

Наиболее близким к заявляемому

изобретению по существу и назначению является способ испытания и оценки сибиреязвенных штаммов и вакцин, включающий идентификацию штаммов по видимым признакам (рост культуры, способность к гемолизу, чувствительность к сибиреязвенному фагу, отсутствие капсулообразования, чувствительность к антибиотикам), их безвредности, стабильности биологических свойств и иммуногенности, определяемых *in vivo*. При этом исключаются штаммы, способные к гемолизу на питательном агаре по Хоттингеру [1].

Недостатками прототипа являются недостаточная иммуногенность и стабильность отобранных субкультур и вакцин после изготовления и хранения, большой расход лабораторных животных, длительность испытаний. Эти недостатки обусловлены тем, что исследованию подлежат все бескапсульные культуры, среди которых могут быть и не обладающие иммунологической эффективностью. Кроме того, при этом не учитывается такой фактор, как клеточный состав микробов, влияющий на иммуногенность и стабильность препарата.

Целью изобретения является повышение иммуногенности и стабильности вакцин при сокращении времени и затрат на испытания сибиреязвенных вакцинных штаммов, выделенных из них субкультур и готовых вакцин.

Поставленная цель достигается тем, что культуры сибиреязвенных вакцинных штаммов и изготовленные из них вакцины предварительно испытывают *in vitro* на способность микробных клеток к синтезу экзотоксина на иммунодиффузной среде для выявления капсуло- и токсинообразования, далее отобранные из них субкультуры с относительным содержанием Тох<sup>+</sup> КОЕ (колониеобразующих единиц) не менее 95 - 98% от общего их числа подвергают дополнительной селекции на двухслойном агаре для выделения колоний, образующих зоны гемолиза 2 - 8 мм через 18 - 24 ч. Отобранные таким образом культуры подвергают дальнейшим испытаниям с оценкой их культурально-морфологических, биохимических и других видовых свойств, а также их безвредности *in vivo* по существующей схеме.

По отношению к прототипу изобретение имеет следующие отличительные признаки.

Испытание культур на способность микробных клеток к синтезу экзотоксина на иммунодиффузной среде для выявления капсуло- и токсинообразования, отбор культур, содержащих не менее 95 - 98% Тох<sup>+</sup> КОЕ, и последующая из селекции на двухслойном агаре с Эр крови барана для выделения колоний, образующих зоны гемолиза 2 - 8 мм через 18 - 24 ч.

Целесообразность использования отличительных признаков обусловлена следующими соображениями.

В ходе исследования сибиреязвенных штаммов необходимо установить, являются ли они патогенными и какова степень их патогенности (вирулентности). Основными факторами патогенности возбудителя сибирской язвы являются капсула и экзотоксин. Эти два фактора патогенности продуцируются микробом *in vivo* в ходе

патологического инфекционного процесса в организме чувствительного к сибирской язве животного или человека, а также *in vitro* при культивировании на искусственных питательных средах в условиях, моделирующих внутреннюю среду макроорганизма.

Штаммы сибиреязвенного микроба различаются по продукции этих факторов, что в результате определяет их разную вирулентность. Последнюю можно оценить *in vivo* по величине LD<sub>50</sub> (дозе сибиреязвенных микробов, вызывающих гибель половины от взятых в опыт животных) или по L (дозе, вызывающей гибель всех взятых в опыт животных), а также *in vitro*, по наличию и характеру продукции капсулы и экзотоксина. Экзотоксин, кроме того, является основным фактором иммуногенности у бескапсульных вакцинных штаммов.

Отбор культур сибиреязвенных вакцинных штаммов проводится по наличию и характеру продукции экзотоксина и отсутствию капсулообразования с использованием иммунодиффузной среды, предложенной в работе [8] для изучения вирулентных штаммов.

Дополнительной немаловажной характеристикой патогенности сибиреязвенных микробов является их гемолитическая активность.

Выбор метода исследования культур сибиреязвенных микробов по их гемолитической активности с использованием двухслойного агара, согласно работам [9, 10], обусловлен тем, что улучшается диффузия гемолитических продуктов, вырабатываемых сибиреязвенными микробами, и исключается ингибирующее влияние дефибринированной крови. Этот метод позволяет не только дифференцировать возбудителя сибирской язвы от близкородственных спорообразующих сапрофитов, но и сравнивать отдельные сибиреязвенные штаммы по уровню их гемолитической активности.

Таким образом, использованием заявляемых отличительных признаков достигается отбор культур с заданными свойствами, обеспечивающими высокие показатели иммуногенности и стабильности вакцин, и исключаются испытания *in vivo* неэффективных культур, что снижает затраты времени и расход лабораторных животных. Заявляемый способ можно использовать при отборе перспективных для использования в производстве культур сибиреязвенных вакцинных штаммов и для контроля вакцин как в процессе их изготовления, так и после их длительного хранения.

Культуры, содержащие менее 95% Тох<sup>+</sup> КОЕ или совсем не продуцирующие экзотоксин, а также не образующие зон гемолиза на двухслойном агаре с Эр барана через 18 - 24 ч, формируют колонии I типа и соответственно обозначаются как культуры I типа.

Культуры, содержащие не менее 95 - 98% Тох<sup>+</sup> КОЕ и образующие на двухслойном агаре с Эр барана зоны гемолиза 2 - 8 мм через 18 - 24 ч, формируют колонии II типа и соответственно обозначаются как культуры II типа.

Культуры I типа дают типичный рост на бульоне Хоттингера в виде жгута из тонких волокон, трудно разбивающегося при

встряхивании. На агаре Хоттингера через 18 - 22 ч инкубации при температуре 37°C они образуют крупные (3 - 5 мм), плоские, матовые, шероховатые колонии, с крупными сглаженными завитками на их поверхности, на двухслойном агаре через 18 - 24 ч зоны гемолиза отсутствуют.

Культуры II типа дают типичный рост для сибиреязвенного микроба в бульоне Хоттингера в виде "комочка ваты", легко разбивающегося при встряхивании с образованием гомогенной мути, на агаре Хоттингера через 18 - 22 ч инкубации при температуре 37°C они вырастают в виде мелких (до 2,5 мм) выпуклых, блестящих, с четким краем колоний, с мелкими крутыми завитками на их поверхности, при посеве на двухслойный агар с Эр барана образуют зоны гемолиза 2 - 8 мм через 18 - 24 ч. Уровень протеолитической активности у микробов культур II типа несколько ниже, чем у культур I типа.

Заявляемый способ осуществляется в следующей последовательности: культуры сибиреязвенных вакцинных штаммов проверяются на среде для выявления капсуло- и токсинообразования [8], из них отбираются субкультуры, у которых токсинообразованием обладают не менее 95 - 98% микробных клеток популяции; отобранные субкультуры испытывают на двухслойном агаре с Эр барана и отбирают колонии с зоной гемолиза 2 - 8 мм через 18 - 24 ч (колонии II типа). Содержание в передаваемой для производства сибиреязвенных вакцин культуре клеток, формирующих колонии II типа, должно быть не менее 95 - 100%. Это обеспечивает стабильность вакцины при лиофильном высушивании и длительном хранении.

Возможность практического осуществления и эффективность заявляемого способа иллюстрируются примерами практического выполнения.

Пример 1. Готовили спорные взвеси референс - препарата вакцины СТИ, четырех вариантов вакцинного штамма 228/8 и пяти безкапсульных вариантов штамма 228, селекционированных в качестве возможных новых вакцин, при высеве из которых на чашках с агаром Хоттингера формировалось 25 - 50 колоний. Готовили чашки с иммунодиффузной средой в соответствии с работой [8], засевали каждый из вариантов на 10 - 20 чашек, посевы помещали в анаэроустат, из которых выкачивали 25% воздуха и заменяли его углекислым газом.

Посевы инкубировали при 37°C в течение 48 ч, затем чашки извлекали из анаэроустата и переносили в холодильник, выдерживали при +4°C в течение 3 сут, после чего их просматривали при естественном освещении на темном фоне, пользуясь листом черной бумаги. Подсчитывали общее число колоний, число колоний, окруженных ореолами иммунопреципитации, и определяли их процентное содержание для каждого из вариантов. Готовили взвеси с содержанием 10<sup>6</sup> спор в 0,5 мл для всех вариантов и такими дозами иммунизировали подкожно по 30 морских свинок, с массой тела 330 - 350 г, на каждую культуру. Через 21 сут каждую группу животных заражали подкожно сибиреязвенным тест-штаммом 71/12 вторая вакцина Ценковского, в объеме 0,5 мл, дозами

10<sup>2</sup>, 10<sup>3</sup>, 10<sup>4</sup>, 10<sup>5</sup> и 10<sup>6</sup> живых спор, по 6 животных на каждую дозу. В качестве контроля этим же штаммом заражали 30 невакцинированных морских свинок подкожно, в объеме 0,5 мл, дозами 10<sup>2</sup>, 10<sup>3</sup>, 10<sup>4</sup>, 10<sup>5</sup> живых спор, по 6 животных на каждую дозу. Через 10 сут подсчитывали число выживших животных от каждой заражающей дозы и вычисляли LD<sub>50</sub> по Риду и Менчу для вакцинированных и невакцинированных морских свинок. Вычисляли индекс иммунитета (ИИ), который равен отношению LD<sub>50</sub> заражающего штамма для вакцинированных животных к LD<sub>50</sub> этого же штамма для невакцинированных морских свинок. Параллельно по этой же методике определяли индекс иммунитета для реферанс-вакцины СТИ. Результаты приведены в таблице 1.

Пример 2. В чашки Петри наливали по 20 мл расплавленного 1%-ного агара (Difco) на 0,9%-ном растворе хлористого натрия. После застывания его наливали вторым слоем 5 мл 0,6 агара (Difco) на 0,9%-ном растворе хлористого натрия, содержащего 6% отмытых эритроцитов барана. После застывания верхнего слоя агара на чашки засеивали споры свежеприготовленных сибиреязвенных вакцин, у которых содержание Тох<sup>+</sup> КОЕ в популяции, отобранных по примеру 1, составляло не менее 95 - 98%. Для каждой вакцины использовали 3 - 5 чашек Петри с двухслойным агаром, на которые засеивали по 0,1 мл споровой взвеси из разведения, обеспечивающего рост на агаре Хоттингера 20 - 50 изолированных колоний. Чашки Петри помещали в термостат при температуре 37 °С. Через 24 ч при помощи миллиметровой линейки измеряли ширину зоны лизиса эритроцитов вокруг выросших колоний. Отбирали колонии с шириной зоны 2 - 8 мм (колонии II типа) и подсчитывали их процент в изучаемой культуре (табл. 2).

Пример 3. Вакцину СТИ, приготовленную из культуры I типа и культур II типа, отобранных по примерам 1 и 2, испытывали на урожайность спор при выращивании культур на среде Гладстона-Филдса, на стабильность полученных спор к нагреванию до 80°C 20 мин и к лиофильному высушиванию, а также определяли их иммуногенные свойства в соответствии с рекомендациями [1]. В этом случае для контроля использовали вакцину СТИ-референс. Результаты приведены в табл. 3.

Пример 4. Вакцины из разных сибиреязвенных вакцинных штаммов, изготовленные из культур I и II типов, отобранных по примерам 2 и 1, испытывали на стабильность спор к нагреванию до 80°C в течение 20 мин. Результаты приведены в табл. 4.

Пример 5. Вакцины, изготовленные из разных штаммов, а также культур I и II типов этих же штаммов (отобраны по примерам 1 и 2), проверили на иммуногенность в соответствии с рекомендациями [1]. Параллельно по этой же методике определяли индекс иммунитета для контролей-референс-вакцины СТИ, СТИ ОСО сушки 1989 г., СТИ коммерческой. Результаты представлены в табл. 5.

Пример 6. Серии вакцины СТИ на разных средах высушивания, которые хранились 7 лет при 37°C и при одинаковой жизнеспособности спор в них, содержали разное количество микробных клеток, формирующих колонии II типа, испытывали на иммунологическую эффективность. Для этого вакцинированных 1 млн. живых спор морских свинок на 21 сут заражали вирулентным сибиреязвенным штаммом 81/1 в дозах 1000 и 10000 живых спор, по 12 животных на каждую дозу. Результаты представлены в таблице 6.

Таким образом, как показали результаты испытаний сибиреязвенных вакцин, изготовленных из культур II типа, отобранных по предлагаемому способу, они имеют значительные преимущества по урожайности спор, их стабильности при нагреве до 80°C 20 мин, лиофильном высушивании, длительном хранении, а также по иммуногенным свойствам.

Использование изобретения позволит не только увеличить иммунологическую эффективность и стабильность сибиреязвенных вакцин, но и повысить надежность их контроля в процессе производства, а также аттестации вакцин после истечения основного срока их годности.

#### Источники информации

1. Основные критерии отбора сибиреязвенных вакцинных штаммов, предназначенных для изготовления живых сибиреязвенных вакцин для иммунизации людей (Методические указания). - М.: 1982, 21 с.

2. Еременко Е.И., Фунтикова Т.Н., Солодовников Б.В., Банных В.А. Оценка иммунологических свойств сибиреязвенных вакцинных штаммов in vitro // Материалы Российской научной конференции (21 - 23 сентября 1993 г.). Иммунология и специфическая профилактика особо опасных инфекций. - Саратов: 1993, с. 196.

3. Цыганкова О. И., Фунтикова Т.Н., Буравцева Н.П. Изучение некоторых свойств субкультур сибиреязвенного вакцинного штамма СТИ - 1, там же, с. 192.

4. Абалакин В.А. Закономерности врожденного и приобретенного иммунитета против сибирской язвы. Автореферат диссертации на соискание уч. ст. д. мед. наук. - М.: 1990, 46 с.

5. Степанов А.С. Разработка основ генетического анализа возбудителей сибирской язвы. Автореферат диссертации на соискание уч. ст. д. мед. наук. - Саратов, 1992. - 40 с.

6. Turba Ernest S. Nonproteolytic air-rulent *Bacillus anthracis* as a live vaccine // J. Bacteriol. - 1966. - V. 91. - N 3. P.P. 930 - 933.

7. Пархоменко А. А., Степанов А.С. Клональный анализ культур сибиреязвенного микроба на способность продукции экзопротеаз и гемолизинов. Методическое пособие по генетике возбудителя сибирской язвы. - Саратов: 1991, с. 28 - 30.

8. Jims B.E., Welkas S.L. Cloning and expression of *Bacillus anthracis* protective antigen gene in *Bacillus subtilis* // Infect and . - 1986. - V. 54. - p.p. 126 - 129.

9. Авторское свидетельство СССР N 1597404, кл. С 12 О 1/04, 07.10.90.

10. Определение гемолитической активности у сибиреязвенного микроба

**Формула изобретения:**

Способ отбора культур сибиреязвенных вакцинных штаммов и изготовленных из них вакцин, включающий их испытания на культурально-морфологические и биохимические свойства, а также безвредность и иммуногенность *in vivo*, отличающийся тем, что культуру

сибиреязвенных вакцинных штаммов и изготовленные из них вакцины предварительно испытывают *in vitro* на способность микробных клеток к синтезу экзотоксина на иммунодиффузной среде для выявления капсуло- и токсинообразования и отобранные из них с относительным содержанием Тох КОЕ 95-98% и подвергают селекции на двуслойном агаре для выделения колоний, образующих зоны гемолиза 2-8 мм через 18-24 ч.

5  
10  
  
  
  
15  
  
  
  
20  
  
  
  
25  
  
  
  
30  
  
  
  
35  
  
  
  
40  
  
  
  
45  
  
  
  
50  
  
  
  
55  
  
  
  
60

RU 2 1 2 3 5 3 2 C 1

RU 2 1 2 3 5 3 2 C 1

Таблица 1

№ п/п	Название сибиреязвенной вакцины, варианта	Интервал, в котором находится процентное содержание Тох <sup>+</sup> КОЕ, %	Содержание Тох <sup>+</sup> КОЕ в изучаемом препарате, %	Индекс иммунитета
1	СТИ-референс (контроль)	64-100	86	47,7
2	228/8, вариант 10	..	100	26230
3	228/8, вариант 20	..	88,8	13630
4	228/8, вариант 17	..	64	13630
5	228/8, вариант 9	11-63	63	22,6
6	228, вариант 6	..	40	31,7
7	228, вариант 7	..	11,7	10,2
8	228, вариант 2	1-10	2,3	2,0
9	228, вариант 4	..	1,2	1,0
10	228, вариант 3	..	1,0	1,0

Таблица 2

Название сибиреязвенной вакцины	Кол-во определений	Содержание Тох <sup>+</sup> КОЕ в изучаемом препарате, %	Клеточный состав микробной популяции изучаемых вакцин	
			Количество колоний I типа, %	Количество колоний II типа, %
СТИ (коммерческая для людей)	10	95,7±0,3	15,4±3,7	84,6±2,1
55 (коммерческая для животных)	5	100	0	100
СТИ-ПР (экспериментальные серии)	13	100	4,0±2,3	96,0±3,8
228/8 (экспериментальные серии)	16	98,3±3,7	8,0±0,8	92,0±0,8
Sterne34F <sub>2</sub> (экспериментальные серии)	5	100	0,2±0,1	99,8±0,1
Ихтиман (экспериментальные серии)	5	97,4±2,1	31,0±6,9	69,0±7,8

Таблица 3

Название вакцины	Содержание колоний II типа в препарате, %	Урожай спор с 300 мл среды Гладстона-Филдса, млрд.	Снижение числа живых спор после прогрева при 80°C 20 мин, %	Снижение числа живых спор в процессе лиофилизации, %	Индекс иммунитета
СТИ (из культуры I типа)	0	162	28,6	51,6	457
СТИ (из культуры II типа)	100	264	17,6	40,7	1332
СТИ (коммерческая для людей)	не определяли				911

Таблица 4

Название сибиреязвенной вакцины	Содержание в препарате клеток, формирующих их колонии II типа, %	Количество определений	Снижение числа живых спор после прогрева при 80°C 20 мин., %	t-критерий Стьюдента при доверительном интервале $p = 95\%$
СТИ (коммерческая для людей)	84,6±2,1	7	13,1±3,1	$t_{1,2}=3,41$ $t_{1,3}=1,68$ $t_{2,3}=4,36$
СТИ (из культуры I типа)	0	9	37,6±6,5	
СТИ (из культуры II типа)	100	10	6,6±2,3	
СТИ-ПР (из исходного штамма)	99,5±0,5	14	32,5±5,4	$t_{2,3}=3,23$
СТИ (из культуры I типа)	0	5	37,4±17,7	
СТИ	100	5	7,9±4,0	
228/8 (из исходного штамма)	92,0±0,8	12	37,2±6,1	$t_{1,2}=2,41$
228/8 (из культуры II типа)	100	5	5,6±2,1	
55 (коммерческая, для животных)	100	3	15,9±5,8	

Таблица 5

Название сибиреязвенной вакцины	Количество клеток в препарате, формирующих колонии II типа, %	Индекс иммунитета при заражении темт-штаммом 71/12 вторая вакцина Ценковского	Примечание
СТИ-референс	не определяли	6720	Опыт №1
СТИ (из культуры I типа)	0	4362	
СТИ (из культуры II типа)	100	45290	
228/8 (из культуры I типа)	0	2742	Опыт №2
228/8 (из культуры II типа)	100	10160	
СТИ (коммерческая вакцина, для людей)	86,4	4840	
СТИ-ПР, С-3	99,5	363	Опыт №3
СТИ-ПР, С-4	100	417	
СТИ-ОСО сушки 1989 г.	83,2	331	



Таблица 6

Название вакцины	Кол-во живых спор, млрд. в 1 мл	Содержание микробных клеток, формирующих колонии II типа, %	Иммуногенные свойства		Примечание
			Выжило животных от заражающей дозы 1000 живых спор вирулентного штамма 81/1, %	Выжило животных от заражающей дозы 10000 живых спор вирулентного штамма 81/1, %	
СТИ, С-7 (на молибденовой среде)	2,6	12	25	16,6	Вакцина хранилась 7 лет при температуре 37°C
СТИ, с-12 (на сахаро-желатиновой среде)	2,76	54,9	68	30,0	-"

RU 2123532 C1

RU 2123532 C1

THIS PAGE LEFT BLANK